

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 4 月 15 日 (15.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/031163 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 277/12, B01J 31/02, 38/00, C07C 321/04, 321/08
砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社高砂工業所内 Hyogo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012565 (74) 代理人: 安富 康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒532-0011 大阪府 大阪市 淀川区西中島 5 丁目 4 番 20 号 中央ビル Osaka (JP).
- (22) 国際出願日: 2003 年 10 月 1 日 (01.10.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-288401 2002 年 10 月 1 日 (01.10.2002) JP
特願2003-201787 2003 年 7 月 25 日 (25.07.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府 大阪市 北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 丸岡 啓二 (MARUOKA, Keiji) [JP/JP]; 〒606-8501 京都府 京都市 左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室内 Kyoto (JP). 大井 貴史 (OOI, Takashi) [JP/JP]; 〒606-8501 京都府 京都市 左京区北白川追分町 京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室内 Kyoto (JP). 井上 健二 (INOUE, Kenji) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE α -SUBSTITUTED CYSTEINE OR SALT THEREOF, INTERMEDIATE THEREFOR, AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME(54) 発明の名称: 光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法並びにその合成中間体及びその製造方法(57) Abstract: A practical process for easily or industrially advantageously producing from an easily available inexpensive material an optically active α -substituted cysteine or salt thereof useful as an intermediate for medicines, etc. The process, which is for producing an optically active α -substituted cysteine or salt thereof, comprises converting a cysteine derivative into a thiazoline compound, subjecting the compound to a stereoselective substituent-introducing reaction with the aid of an optically active quaternary ammonium salt, especially an axially asymmetric quaternary ammonium salt, as a catalyst to thereby obtain an optically active thiazoline compound, and hydrolyzing it.(57) 要約: 本発明は、医薬品等の中間体として有用な光学活性 α -置換システインまたはその塩を、安価で入手容易な原料から簡便、また工業的に有利に製造できる実用的な方法を提供する。本発明は、システイン誘導体をチアゾリン化合物とし、光学活性な 4 級アンモニウム塩、特に軸不斉 4 級アンモニウム塩を触媒として用いる立体選択的な置換基導入反応により光学活性チアゾリン化合物とし、これを加水分解することによる光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法である。

WO 2004/031163 A1

明細書

光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法並びにその合成中間体及びその製造方法

5 技術分野

本発明は、医薬品等の中間体として有用な、光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法と、その合成に有用な中間体およびその製造方法に関する。

背景技術

- 10 α 位に 2 つの異なる置換基を有する光学活性アミノ酸誘導体のひとつである、光学活性 α -置換システイン誘導体またはその塩の製造方法としては、以下の様な方法が知られている。

- 1) 光学活性システインとピバルアルデヒドより得られる光学活性チアゾリジン化合物への不斉アルキル化による方法（特表 2000-515166 号公報、W
15 001/72702 号パンフレット、W001/72703 号パンフレット）。
- 2) 光学活性アラニンとベンズアルデヒドより得られる光学活性チアゾリジン化合物への不斉チオアルキル化による方法（Tetrahedron, 1999, 55, 10685~10694）。
- 3) 光学活性バリンとアラニンより合成される光学活性ジケトピペラジン化合物
20 を不斉プロモメチル化し、得られた化合物の臭素原子をアルカリ金属アルキルチオラートで置換する方法（J. Org. Chem., 1992, 57, 5568~5573）。
- 4) 2-メチル-2-プロペン-1-オール（イソブチル）のシャープレス不斉酸化により得られる光学活性な 2-メチルグリシドールから光学活性アジリジン化合物を合成し、
25 これにチオールを反応させる方法（J. Org. Chem., 1995, 60, 790~791）。
- 5) アミノマロン酸誘導体をアルキル化した後に、豚肝臓エステラーゼ（以下 PLE と略す）による非対称化を行い、得られた光学活性エステルをチオ酢酸アルカリ金属塩と反応させる方法（J. Am. Chem. Soc., 1993, 11

5, 8 4 4 9 ~ 8 4 5 0)。

6) システイン誘導体より合成されるチアゾリン化合物のメチル化により得られるラセミ体のチアゾリン化合物をキラルHPLCにて分離精製する方法 (Synlett., 1994, 9, 702-704)。

- 5 しかしながら、1)、2)、3)のいずれの方法においても、ブチルリチウム等の高価な塩基を用いた低温反応が含まれ、特殊な製造設備が必要である。また、4)の方法は工程数が長くて煩雑であり、工業的に不利である。5)の方法ではPLEを用いたジエステルの非対称化を鍵工程としているが、PLEは大量生産が困難であるため工業的規模での安定確保は難しく、実用的とは言い難い。6)
- 10 の方法ではチアゾリン化合物の不斉アルキル化は知られておらず、ラセミ体のキラルHPLCによる分割が不可欠であるが、不要の鏡像異性体をラセミ化して再利用することができないために生産性が低く、工業規模での製造は有利ではない。

以上のように、いずれの方法においても光学活性 α -置換システインまたはその塩の工業的製造方法としては、解決すべき課題を有している。

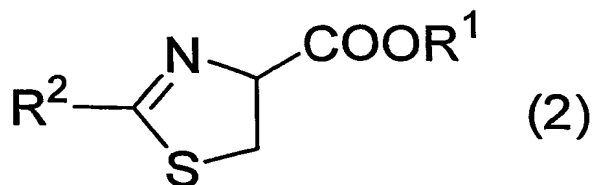
15

発明の要約

上記に鑑み、本発明の目的は、光学活性 α -置換システインまたはその塩を安価で入手容易な原料から簡便、また工業的に有利に製造できる実用的な方法を提供することにある。

- 20 本発明者等は上記現状に鑑み、鋭意検討を行った結果、システイン誘導体をチアゾリン化合物とし、光学活性な4級アンモニウム塩、特に光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を触媒として用いる立体選択的な置換基導入反応により光学活性チアゾリン化合物とし、これを加水分解することにより光学活性 α -置換システインまたはその塩を製造する方法を見出し、本発明を完成するに至った。

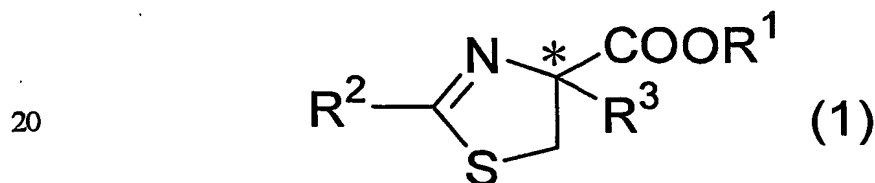
- 25 すなわち、本発明は、一般式(2)；



(式中、 R^1 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{10}$ のアルキルシリル基を表し、 R^2 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{30}$ のアリール基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基を表す)で表されるチアゾリン化合物を、塩基の存在下、光学活性4級アンモニウム塩を触媒として用いることにより、一般式(3)：

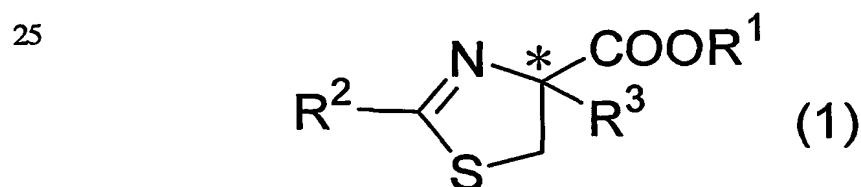
$$R^3 L \quad (3)$$

(式中、 R^3 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_3 \sim C_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基または置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基を表し、 L は脱離基を表す)で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式(1)；



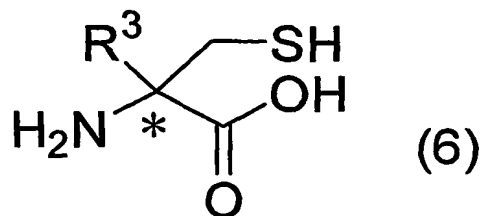
(式中、*は不斉炭素原子を表し、R¹、R²、R³は前記と同じ意味を表す)で表される光学活性チアゾリン化合物の製造方法である。

また、本発明は、一般式（１）：



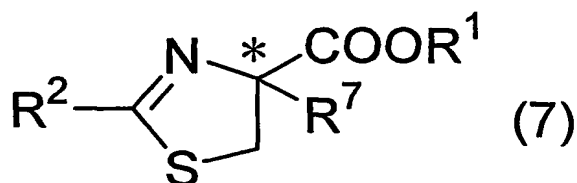
(式中、*、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性チア

ゾリン化合物を加水分解することを特徴とする一般式 (6) ;



(式中、*、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法に関する。

さらに本発明は、一般式 (7) ;

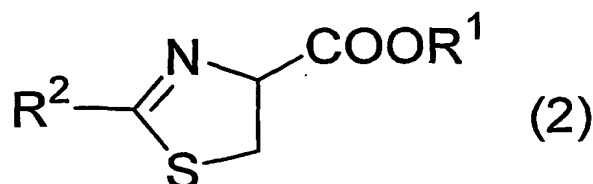


(式中、*、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表し、 R^7 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_7 \sim \text{C}_{30}$ のアラルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_4 \sim \text{C}_{30}$ のヘテロアラルキル基を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物でもある。

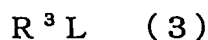
発明の詳細な開示

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、一般式 (2) ;

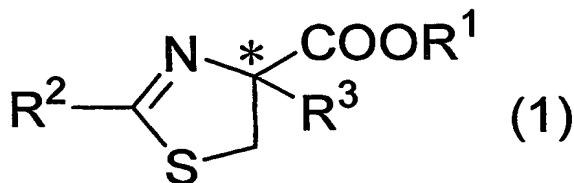


で表されるチアゾリン化合物を、塩基の存在下、光学活性 4 級アンモニウム塩を触媒として用いることにより、一般式 (3) ;



で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (1) ;

5



で表される光学活性チアゾリン化合物の製造方法である。

10 まず、上記一般式（２）で表されるチアゾリン化合物について説明する。

上記一般式(2)において、 R^1 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{10}$ のアルキルシリル基を表し、 R^2 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{30}$ のアリール基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基を表す。上記 R^1 、 R^2 の炭素数は、置換基の炭素数を含まない。なお、上記 R^1 の置換基としては、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)等が挙げられ、上記 R^2 の置換基としては、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基等)等が挙げられる。

上記R¹として直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₁₀のアルキル基としては、例えば、メチル基、トリフルオロメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。

25 上記R¹として直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₁₀のアルキルシリル基としては、例えばt-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基等が挙げられる。

上記R¹としては、高い選択性を確保するために、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₁₀のアルキル基が好ま

しく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基がより好ましく、エチル基、*tert*-ブチル基が更に好ましい。

上記 R^2 として置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{30}$ のアリール基としては、
5 例えばフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、テルフェニル基などが挙げられる。

上記 R^2 として直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基としては、例えば、メチル基、トリフルオ
10 ロメチル基、トリクロロメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

上記 R^2 は、合成の容易さおよび立体選択的置換基導入反応の高い選択性のた
15 めには、置換基を有していても良いフェニル基であることが好ましく、フェニル基、4-メトキシフェニル基であることがより好ましい。

一般式(2)で表されるチアゾリン化合物は、ニトリル化合物とシステイン誘
導体の直接反応、あるいは、例えばSynlett, 1994, 9, 702~7
04などに報告されているように、ニトリル化合物を塩化水素処理によりイミダ
20 ートとしてからシステイン誘導体と反応させることにより合成することができる。
上記ニトリル化合物は、入手可能なものであれば特に制限されるものではない。

次に、上記一般式(3)で表される化合物について説明する。

上記一般式(3)において、 R^3 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐ま
25 たは環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_3 \sim C_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基または置換基を有していてもよい

$C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基を表し、Lは脱離基を表す。上記 R^3 の炭素数は置換基の炭素数を含まない。なお、上記 R^3 の置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等）、アルキル基（メチル基、エチル基等）等が挙げられる。

一般式（3）で表される化合物としては、上記一般式（2）で表されるチアゾリン化合物と反応し得るものであれば特に制限されるものではない。

上記 R^3 における直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、
10 n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基としては、例えば、アリル基、2-ブテニル基、1-メ
15 チル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基等が挙げられる。

直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等が挙げられる。

直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_3 \sim C_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基としては、例えば、t-ブトキシカル
20 ボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルエチル基などが挙げられる。

置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基としては、例えば、ベン
ジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、ブロモベンジル基、ジクロロ
ベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジブロモベンジル基、メチルベンジル基、
25 メトキシベンジル基、3, 4-ジブトキシベンジル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。

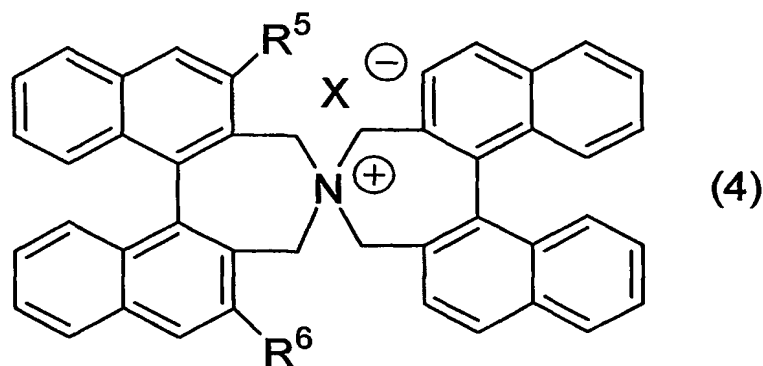
置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基としては、例えば、ピリジルメチル基、ジフルオロピリジルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、フルフリル基、チエニルメチル基などが挙げられる。

本発明において、上記 R^3 としては、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、アリル基、プロパルギル基、ベンジル基がより好ましい。

また、上記Lの脱離基としては、例えば、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、メタンスルフォニルオキシ基、p-トルエンスルフォニルオキシ基、トリフルオロメタンスルフォニルオキシ基などが挙げられ、好ましくはハロゲン原子であり、なかでも塩素原子、ヨウ素原子、臭素原子が特に好ましい。

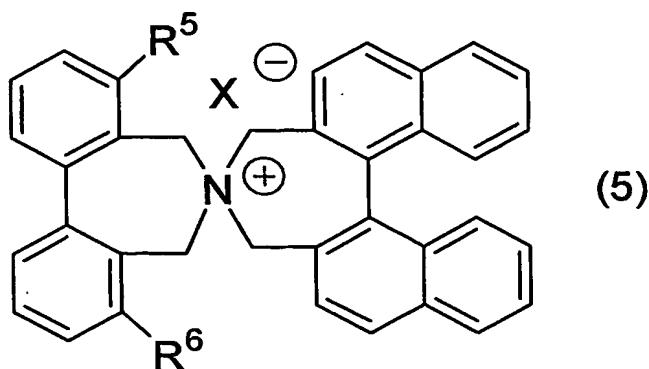
次に光学活性4級アンモニウム塩について説明する。

本発明の製造方法に用いる光学活性4級アンモニウム塩としては、通常、相間移動触媒等として使用される光学活性4級アンモニウム塩であれば特に制限されず、例えばN-ベンジルシンコニニウムクロライド、N-ベンジルシンコニウムブロマイド、N-ベンジルシンコジニウムクロライド、N-ベンジルシンコジニウムブロマイド、N-p-トリフルオロメチルベンジルシンコニニウムクロライド、N-N-p-トリフルオロメチルベンジルシンコニニウムブロマイド、N-N-p-トリフルオロメチルベンジルシンコジニウムクロライド、N-N-p-トリフルオロメチルベンジルシンコジニウムブロマイド、または一般式(4)；



あるいは一般式 (5) ;

5



10 (式中、 R^5 および R^6 は後述の通り) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩などが挙げられる。

上記光学活性 4 級アンモニウム塩として、好ましくは前記式 (4) あるいは (5) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩である。

15 ここでいう光学活性とは、考えられる各種光学異性体のうち、ひとつの特定の光学異性体の存在率が他の異性体よりも多いことを言う。本発明において前記式 (4) あるいは (5) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩を、チアゾリン化合物 (2) への立体選択的置換基導入反応の触媒として用いる場合、より高い立体選択性の発現のためには、特定の異性体の存在率は 90% 以上が好ましく、より好ましくは 95% 以上、さらに好ましくは 98% 以上である。

20 上記一般式 (4) 及び (5) において、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に水素原子、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、置換基を有していても良い $C_6 \sim C_{30}$ のアリール基、置換基を有していても良い $C_3 \sim C_{30}$ のヘテロアリール基、置換基を有していても良い $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基、置換基を有していても良い $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{15}$ のアルカノイル基、または、芳香環上に置換基を有していても良い $C_7 \sim C_{30}$ のアロイル基を表し、 R^5 および R^6 は互いに同じまたは異なっても良い。上記 R^5 、

25

R⁶の炭素数は置換基の炭素数を含まない。なお、上記R⁵、R⁶の置換基としては、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等）、アリール基（フェニル基、ナフチル基等）、シクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基等）、アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等）、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。

上記R⁵、R⁶として、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₂₀のアルキル基としては、例えば、メチル基、トリフルオロメチル基、*t*-ブトキシメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₂～C₂₀のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、シクロプロペニル基、ブテニル基、シクロブテニル基、ペンテニル基、シクロペンテニル基、ヘキセニル基、シクロヘキセニル基、スチリル基などが挙げられる。

直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₂～C₂₀のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、フェニルエチニル基、シクロプロピルエチニル基、シクロブチルエチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。

置換基を有していても良いC₆～C₃₀のアリール基としては、例えば、フェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 5-*t*-ブチルフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、テルフェニル基、3', 3'', 5', 5''-*t*-ブチル-*m*-テルフェニル基などが挙げられる。

置換基を有していても良いC₃～C₃₀のヘテロアリール基としては、例えば、ピロリニル基、ピリジル基、キノリル基、イミダゾリル基、フリル基、インドリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、2-フェニルチアゾリル、2-アニシルチアゾリル基などが挙げられる。

置換基を有していても良い $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、クロロベンジル基、プロモベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基、アントラセニルメチル基、3, 5-ジフルオロベンジル基、トリチル基などが挙げられる。

- 5 置換基を有していても良い $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基としては、例えば、ピリジルメチル基、ジフルオロピリジルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、フルフリル基、チエニルメチル基などが挙げられる。

- 直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{15}$ のアルカノイル基としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブチロイル基、ペンタノイル基、シクロペンタンカルボニル基、ヘキサノイル基、シクロヘキサンカルボニル基、グリコロイル基、グリシル基、シンナモイル基などが挙げられる。
- 10

芳香環上に置換基を有していても良い $C_7 \sim C_{30}$ のアロイル基としては、例えば、ベンゾイル基、サリチロイル基、ナフトイル基等が挙げられる。

- 15 本発明においてより高い収率および選択性の実現のためには、上記 R^5 、 R^6 としては置換基を有していても良いアリール基が好ましく、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いナフチル基、置換基を有していても良いアントリル基、置換基を有していても良いフェナントリル基、置換基を有していても良いテルフェニル基がより好ましく、フェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 5-*t*-ブチルフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、テルフェニル基、3', 3'', 5', 5''-*t*-ブチル-*m*-テルフェニル基が更に好ましく、ナフチル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 5-*t*-ブチルフェニル基、3', 3'', 5', 5''-*t*-ブチル-*m*-テルフェニル基が特に好ましい。
- 20

- 25 前記式(4)および(5)において、 R^5 、 R^6 が同一の基であることが好ましい。

前記式(4)および(5)におけるXは、アンモニウムカチオンのカウンターアニオンとなり得るヘテロ原子あるいは原子団を表し、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ヘキサフルオロホスフェートア

ニオン、トリフルオロメチルスルホネートアニオン、メチルスルホネートアニオンなどが挙げられる。

本発明においてより高い収率と選択性のために、上記Xとして、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくは臭素原子である。

- 5 前記式(4)あるいは(5)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩は、例えば、J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 6515~6520, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 5228~5229、特開2001-48866等に報告されている方法により合成される。

- 次に光学活性な4級アンモニウム塩、特に光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を触媒として用いる、チアゾリン化合物(2)への立体選択的置換基導入反応について説明する。

- 上記反応は通常溶媒中で行われ、溶媒としては有機溶媒もしくは有機溶媒と水からなる2相系溶媒を用いることができる。単独あるいは水との2相系で反応を行うことができる有機溶媒としては、基質であるチアゾリン化合物(2)及び化合物(3)並びに触媒が一部あるいは完全に溶解するものであれば特に制限されるものではないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等が挙げられる。高収率、高選択性を実現し、また安価なことから工業的にも有利であるトルエンを用いることが好ましい。

溶媒の使用量は、チアゾリン化合物(2)に対し、溶媒の容積(mL)とチアゾリン化合物の重量(g)との比(mL/g)で、好ましくは5~60倍であり、より好ましくは6~40倍である。

- 有機溶媒と水との2相系溶媒を用いる場合、有機溶媒と水との混合割合に特に制限はない。

上記反応は塩基存在下に行われるが、塩基としてはチアゾリン化合物(2)のエノラートを発生させ得るものであれば、特に制限されるものではない。

反応を有機溶媒単独で行う場合には、例えばブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン等の有機塩基；水素化ナトリウム、水酸化セシウム一水和物等の

無機塩基が挙げられるが、高い選択性を得るためには水酸化セシウム—水和物を用いることが好ましい。

有機溶媒と水の2相系で行う場合には、無機塩基の使用が可能であり、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ルビジウム、水酸化セシウム等の水酸化物等が挙げられるが、反応の収率、選択性ともに良好な結果を与え、なおかつ安価である水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを用いることが好ましい。

塩基の使用量は、チアゾリン化合物(2)に対して1~50当量が好ましく、より好ましくは1~20当量である。また無機塩基を使用する場合には水溶液として用いるが、この水溶液濃度は好ましくは10~80重量%であり、より好ましくは30~60重量%である。

上記一般式(4)または(5)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩は、チアゾリン化合物(2)への立体選択的置換基導入反応においてキラル触媒として機能する。一般式(4)で表される触媒は、2つの軸不斉を有するため4種の異性体が存在するが、一般的に2つの軸不斉の立体が同一である触媒の方がより高い選択性を与える傾向にある。

また、上記一般式(4)または(5)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩は、その立体により与える生成物の立体が異なる。すなわち互いにエナンチオマーの関係にある触媒を用いると、一方のエナンチオマーともう一方のエナンチオマーは互いに異なる立体の生成物を同じ選択性および収率で与える。したがって、使用する触媒を選択することにより目的物の立体を制御することができる。

触媒としての光学活性4級アンモニウム塩の使用量は、チアゾリン化合物(2)に対してm o l %基準で好ましくは0.01~20m o l %、より好ましくは0.1~1m o l %である。

また、化合物(3)の使用量については、チアゾリン化合物(2)に対して好ましくは1~10当量であり、より好ましくは1~5当量である。

上記反応は溶媒に、塩基、チアゾリン化合物(2)、化合物(3)、触媒を加え、通常、空气中あるいは不活性気体中で行うことができる。空气中で行う場合、

チアゾリン化合物の種類によっては、立体選択的置換基導光学入反応よりもチアゾリン化合物の酸化反応が優先的に起こりチアゾールが生成し、目的化合物である光学活性チアゾリン化合物がほとんど得られない場合があり、不活性気体中で行うことが好ましい。

- 5 反応温度としては、水、有機溶媒の2相系で行う場合には $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、さらに好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ である。有機溶媒単独で行う場合には好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ であり、さらに好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ である。

- 10 反応時間は、好ましくは0.5～24時間程度であるが、あまり長時間反応を行うと、チアゾリン化合物(2)が一部チアゾールに酸化されることが懸念されるため、より好ましくは0.5～12時間程度である。

- 15 反応後の後処理としては例えば、反応溶液に水を加え、適当な有機溶媒にて反応生成物である光学活性チアゾリン化合物(1)の抽出を行う。抽出溶媒としては、反応生成物を溶解し得るものであれば特に制限されるものではなく、ジエチルエーテル、酢酸エチル、トルエン等の一般的な有機溶媒が使用可能である。

抽出により得られた有機層を乾燥、濃縮することにより得た粗生成物は、そのまま次工程のチアゾリン環の開環反応に供しても良いし、精製しても良い。光学活性チアゾリン化合物(1)の単離精製は、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて行うことができる。

- 20 また、本反応においては、キラル触媒を回収、再使用することができる。つまり、反応終了後、前記式(4)または(5)で表される光学活性な軸不斉4級アンモニウム塩を、吸着剤を充填したカラムクロマトグラフィーにより、反応混合物より分離・回収し、これを再利用することが好ましい。

- 25 例えば反応終了後、反応溶液を水で希釈後に酸で中和し、これに適当な有機溶媒を用いて抽出した有機層を乾燥、濃縮し粗生成物を得る。この粗生成物を、適当な吸着剤を充填したカラムクロマトグラフィーに供し、光学活性チアゾリン化合物(1)とキラル触媒を分離し、触媒を回収することができる。

上記中和に用いる酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられるが、回収される触媒が高い反応活性、選択性を有する

には臭化水素酸を用いることが好ましい。

抽出溶媒としては、反応生成物および触媒を溶解し得るものであれば特に制限されるものではなく、一般的な有機溶媒が使用可能であり、例えば酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジエチルエーテル、トルエンなどが使用できるが、

5 好ましくは酢酸エチル、塩化メチレンである。

カラムに充填される吸着剤としては、特に制限されるものではないが、アルミナ、シリカゲル等が好ましく、分離性の面からシリカゲルがより好ましい。

カラムクロマトグラフィーに供する際に用いる溶出液としては、光学活性チアゾリン化合物（1）を溶出させるには、目的物に応じて適当な有機溶媒の組み合わせを用いれば良いが、例えば酢酸エチル、ヘキサン、クロロホルム、塩化メチレン、メタノール、エタノール、ジエチルエーテルなどが挙げられ、これらの群より選択される1種以上の溶媒の組み合わせを用いることができる。

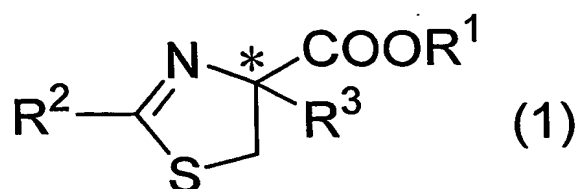
光学活性チアゾリン（1）を溶出した後に、より高極性な溶出液を用いることにより触媒を回収することができる。より高極性の溶出液としては、低極性有機溶媒にアルコール類を適当な比率で混合した溶媒系が用いられる。低極性有機溶媒としては例えば、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、ヘキサンなどが挙げられるが、好ましくは塩化メチレンである。アルコール類としては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられるが、溶媒留去の容易さ、溶出効率の点からメタノールが好ましい。

20 低極性有機溶媒とアルコール類との混合比率は回収しようとする触媒の種類により最適に調整すれば良いが、好ましくは塩化メチレンがメタノールに対して容積で5倍～50倍の混合比が好ましく、さらに好ましくは10倍～30倍である。

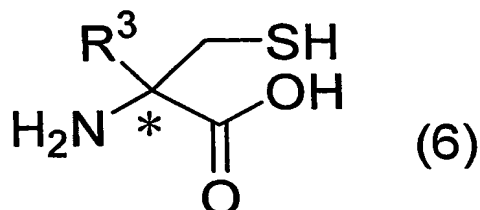
回収された触媒は、特に新たに処理をすることなくそのまま再利用が可能である。

25

本発明は、また、一般式（1）；



- 5 (式中、*、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物を加水分解することの特徴とする一般式 (6) ;



10

(式中、*、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法である。つまり、得られた光学活性チアゾリン化合物 (1) を加水分解することで、光学活性 α -置換システイン (6) またはその塩を得ることができる。

- 15 加水分解の方法は、チアゾリンを開環させ得る方法であれば特に制限されるものではないが、例えば、酸またはアルカリによる方法が挙げられる。

用いる酸としては、例えば塩酸、酢酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられるが、好ましくは塩酸である。

- 20 用いるアルカリとしては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム等の水酸化物が挙げられるが、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。

酸、アルカリともに水溶液を用いることが好ましく、濃度は0.1N~20Nが好ましく、より好ましくは0.1N~10Nである。

- 25 上記加水分解は、酸を用いて行うことが好ましい。

反応は、加水分解に用いる酸水溶液またはアルカリ水溶液を溶媒として用いてもよいし、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等の溶媒を水と共に用いてもよい。水、溶媒の使用量に特に制限はない。

反応温度は、反応が効率良く進行するに十分な温度であれば良く、好ましくは

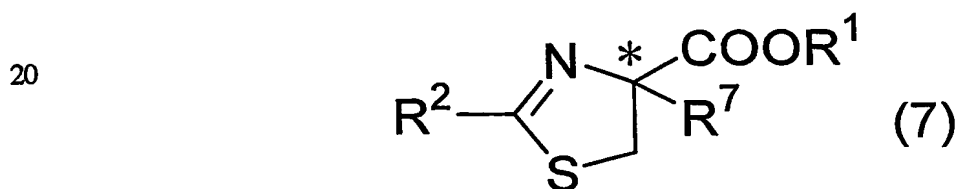
70°C～150°Cであり、さらに好ましくは90°C～120°Cである。

反応時間は多くの場合、12～24時間で終了、光学活性チアゾリン化合物（1）の消失が薄層クロマトグラフィー（TLC）にて確認されるが、反応の遅い基質によってはさらに長時間反応を行う。また、耐圧反応器中で高温・高圧で行うことにより反応時間の短縮も可能である。

反応終了後、得られた光学活性 α -置換システイン（6）またはその塩は、適当な溶媒を用いて晶析により単離精製を行うことができる。使用する溶媒、晶析条件はそれぞれ得られた光学活性 α -置換システイン（6）に最適の条件を選択すれば良いが、例えばチアゾリン化合物（2）のメチル化により得られた光学活性チアゾリン化合物（1）を塩酸で加水分解して得られた光学活性 α -メチルシステイン塩酸塩の場合について説明する。

反応終了後、減圧下、塩酸の全量が約1/6となるまで濃縮し、トルエンを加えさらに水分を共沸除去する。さらにトルエンを加え共沸除去を繰り返す過程において、光学活性 α -メチルシステイン塩酸塩が結晶として析出する。これをろ別し、トルエンで洗浄後、乾燥させることで良好な純度、収率で光学活性 α -メチルシステイン塩酸塩が得られる。

本発明は、また、一般式（7）；



（式中、*、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表し、 R^7 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_3 \sim C_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基、または、置

25

換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基を表す)で表される光学活性チアゾリン化合物である。

本発明において得られる光学活性チアゾリン化合物(7)は、新規化合物であり、光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造における有用な中間体となり得る。

上記 R^1 および上記 R^2 で表される基は前記の通りである。

上記 R^7 で表される基としては、前述の R^3 で説明した基からメチル基を除いたものが挙げられる。好ましくは、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基、 t -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、アリル基、2-ブテニル基、1-メチルー2-プロペニル基、2-メチルー2-プロペニル基、プロパルギル基、 t -ブトキシカルボニルメチル基、ベンジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、プロモベンジル基、ジクロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジプロモベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、3,4-ジブトキシベンジル基、ナフチルメチル基、インドリルメチル基である。より好ましくは、エチル基、アリル基、プロパルギル基、ベンジル基である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

(参考例1) エチル2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法

エチルベンズイミダート塩酸塩(742.4mg、4mmol)、システインエチルエステル塩酸塩(779.9mg、4.2mmol)、トリエチルアミン(585.5 μ L、4.2mmol)をメタノール(8mL)に溶解し、室温で一晩攪拌した。水を加えた後、メタノールを減圧下留去し、残った水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、濃縮することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=8:1)にて精製し、目的物であるエチル2-フェニルチアゾリン-

4-カルボキシレートを得た (941.2 mg、収率99%)

(参考例2) t-ブチル2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法

エチル2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート (941.32 mg、
5 4 mmol) のメタノール (4 mL) 溶液に、2 M水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、室温で30分攪拌した。メタノールを減圧下留去した後に、水層にクエン酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、濃縮することにより2-フェニルチアゾリン-4-カルボン酸を得た。これを0°Cに冷却し、ジメチルアミノピリジン (391.0 mg、
10 3.2 mmol)、t-ブタノール (1.15 mL、12 mmol) の塩化メチレン (8 mL) 溶液を加え、最後に1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (907.7 mg、4.4 mmol) を加え、30分攪拌した。生じたウレア化合物をろ別し、ろ液を1 N塩酸で洗浄した後に、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下、溶媒を留去することにより得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1)
15 により精製し、目的物であるt-ブチル2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート (無色オイル、547.9 mg、52%収率) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86–7.88 (2H, m), 7.39–7.49 (3H, m), 5.20 (1H, t), 3.63 (2
20 H, d), 1.52 (9H, s)。

(実施例1) t-ブチル(R)-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法

アルゴン雰囲気下、参考例2のようにして得られたt-ブチル2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート (79.0 mg、0.3 mmol) 及び両軸不斉の立体が(S, S)である、下記一般式(8)で表される触媒 (2.74 mg、
25 3 μmol) にトルエン (2 mL) を加えた。ヨウ化メチル (37.3 μL 、0.6 mmol) を加え、0°Cに冷却した。50%水酸化カリウム水溶液 (1 mL) を加え、TLCにてt-ブチル2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレ-

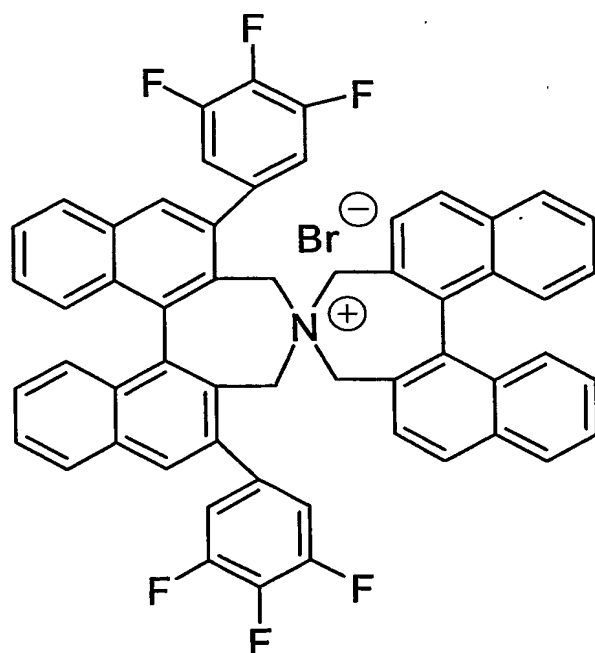
トの消失が確認されるまで攪拌した。

反応が終了したら水を加えて希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下、濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した（ヘキサン：ジエチル

- 5 エーテル＝１０：１）。得られた生成物の¹H NMRより、目的物の光学活性 *t*-ブチル 4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートであることがわかった（71.3 mg、収率86%）。これをHPLCにて分析（カラム；CHRALCEL OD（ダイセル社製）、移動相；ヘキサン：エタノール＝400：1、保持時間16.7分（major）、20.8分（minor）
10 ）した結果、光学純度は97% eeであった。

また別途、光学活性（R）-メチル-L-システイン *t*-ブチルエステルを原料として合成した *t*-ブチル（R）-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート標品の保持時間が16.7分であったことより、主たる生成物の立体がR体であると決定した。

- 15 ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：7.85－7.87（2H, m）, 7.40－7.47（3H, m）, 3.83（1H, d）, 3.25（1H, d）, 1.63（3H, s）, 1.50（9H, s）；[α]_D²⁷＝－17.5（c 0.50, CHCl₃）。



(8)

(実施例 2 ～ 4)

トープチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートに代わり、下記式及び表 1 で示すエチル 2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートを用い、ヨウ化メチルの代わりに表 1 に示す化合物 R³L を用いた以外は実施例 1 と同じ

5 触媒、実験操作により、以下の光学活性チアゾリン化合物を合成した。

反応に要した時間、収率、光学純度を表 1 に示す。

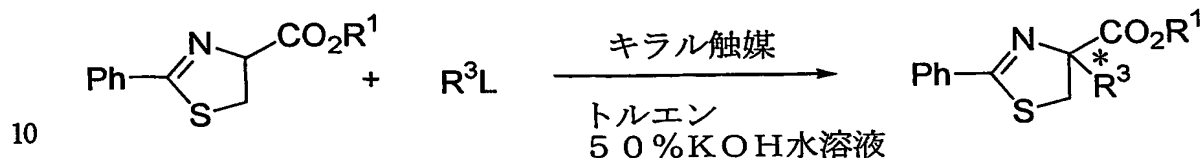


表 1

15

| | R ¹ | R ³ L | 時間 (時間) | 収率 (%) | % e e |
|-------|--------------------------------|--|---------|--------|-------|
| 実施例 2 | -C ₂ H ₅ | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 1.5 | 97 | 97 |
| 実施例 3 | -C ₂ H ₅ | CH ₂ =CHCH ₂ Br | 1.5 | 99 | 96 |
| 実施例 4 | -C ₂ H ₅ | HC≡CCH ₂ Br | 4 | 74 | 95 |

得られた光学活性チアゾリン化合物の NMR スペクトルおよび HPLC の分析条件を以下に示す。なお、下記の CHIRALPAK AS は、DAICEL 社製のカラムである。

20

(実施例 2) 光学活性エチル 4-ベンジル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.85-7.87 (2H, m), 7.39-7.50 (3H, m), 7.21-7.28 (5H, m), 4.24 (2H, q), 3.82 (1H, d), 3.43 (1H, d), 3.35 (1H, d), 3.30 (1H, d), 1.27 (3H, t); [α]_D²⁷ = +73.6 (c 0.50, CHCl₃); HPLC: CHIRALPAK AS (ヘキサン: エタノール = 200:1), 保持時間 11.8 分 (minor), 13.3

分 (major)

(実施例3) 光学活性エチル4-アリル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.85–7.87 (2H, m), 7.39–7.49 (3H, m), 5.78–5.85 (1H, m), 5.15–5.21 (2H, m), 4.23–4.31 (2H, m), 3.87 (1H, d), 3.39 (1H, d), 2.76–2.79 (2H, m), 1.31 (3H, t); $[\alpha]_{27}^D = +27.8$ (c 0.50, CHCl_3); HPLC: CHIRALPAK AS (ヘキサン:エタノール=200:1), 保持時間9.3分 (minor), 10.1分 (major)

(実施例4) 光学活性エチル4-プロパルギル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート

- 15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.84–7.86 (2H, m), 7.38–7.50 (3H, m), 4.24–4.38 (2H, m), 4.03 (1H, d), 3.62 (1H, d), 3.02 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.05 (1H, t), 1.33 (3H, t); $[\alpha]_{27}^D = +88.9$ (c 0.50, CHCl_3); HPLC: CHIRALCEL OD (ヘキサン:エタノール=50:1), 保持時間12.5分 (minor), 18.6分 (major)

(実施例5) 光学活性t-ブチル4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの製法における触媒回収・再利用

- 25 実施例1と同じ触媒、実験操作において、TLCにより原料の消失が認められた後に水を加え、1N臭化水素酸水溶液で中和した後に塩化メチレンで有機層を抽出した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:ジエチルエーテル=10:1) にて精製、目的物を得た (86%収率、97% ee) 後に、塩化メ

チレン：メタノール＝30：1～10：1を用いてカラムより触媒を溶出させ回収した（回収率90％）。回収された触媒を再度使用（2回目サイクル）したところ、目的物である光学活性 t-ブチル 4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートが85％収率、97％e eで得られた。さらに再度回収した触媒を用いた（3回目サイクル）ところ、目的物が83％収率、97％e eで得られた。

（実施例6）（R）- α -メチル-L-システイン塩酸塩の製法

窒素雰囲気下、ガラスの反応容器中に実施例1で得られた t-ブチル（R）-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレート（97％e e）（1g、3.6mmol）及び4N塩酸水溶液（10g）を加え、還流させた。TLCにて t-ブチル（R）-4-メチル-2-フェニルチアゾリン-4-カルボキシレートの消失を確認した後、全量が約1/6となるまで減圧下、濃縮した。

トルエン（5mL）を加え、水分を共沸除去した。さらに同量のトルエンを用い、共沸除去操作を2度行い、生じた白色結晶をろ別、トルエンで洗浄した後、減圧下で一晩乾燥させた。得られた白色結晶（0.54g、88.0％収率）の¹H

NMR分析より、目的物である（R）- α -メチル-L-システイン塩酸塩であることを確認した。

¹H NMR（300MHz, D₂O） δ ：3.18（1H, d）, 2.89（1H, d）, 1.60（3H, s）

（実施例7）光学活性 α -メチル-L-システイン塩酸塩の光学純度決定法

実施例6記載の方法で得られた（R）- α -メチル-L-システイン塩酸塩（74.9mg、0.44mmol）を水（3mL）に溶解させ、炭酸水素ナトリウム（197.7mg）を添加し、エタノール3mLを加えた。窒素置換後、クロロ炭酸ベンジルエステル（0.17mL、1.10mmol）を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に濃塩酸を添加してpH＝1.9とし、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。これを分取薄層クロマトグラフィー（PTLC、ヘキサン／酢酸エチル＝1／1に少量の酢酸を

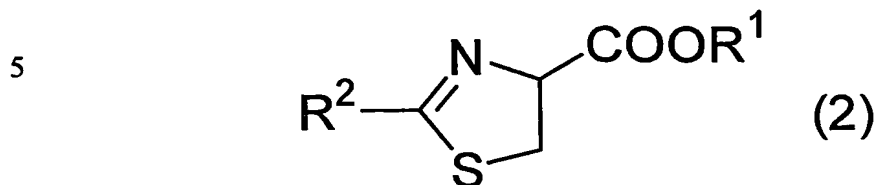
添加) で精製し¹H NMRにて分析したところ目的物であるN, S-ジカーボベンジロキシ- α -メチル-L-システイン (106 mg、収率60%) であることがわかった。これをHPLCにて分析 (カラム: CHIRALCEL OD-RH (ダイセル社製)、移動相: リン酸二水素カリウム・リン酸水溶液 (pH 2.0) / アセトニトリル=6/4、流速: 1.0 ml/min、検出波長: 210 nm、カラム温度: 30°C、保持時間19.15分 (D体)、22.92分 (L体)) した結果、光学純度は97% eeであった。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 7.30–7.40 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.63 (s, 3H)

産業上の利用可能性

本発明では、光学活性な4級アンモニウム塩、特に軸不斉4級アンモニウム塩を触媒として用いて、チアゾリン化合物への立体選択的な置換基導入反応により光学活性チアゾリン化合物を得、これを加水分解することにより、医薬品等の中間体として有用な光学活性 α -置換システインまたはその塩を、安価で入手容易な原料から簡便で効率良く工業的に有利に製造することが可能となった。

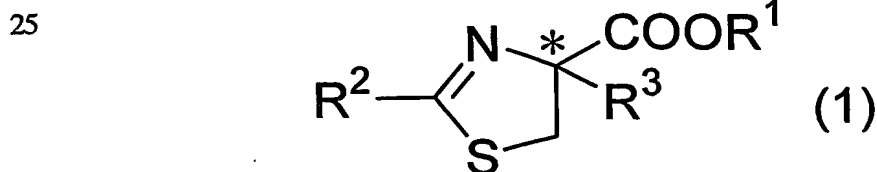
1. 一般式 (2) ;



(式中、 R^1 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{10}$ のアルキルシリル基を表し、
 10 R^2 は置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{30}$ のアリール基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基を表す) で表されるチアゾリン化合物を、塩基の存在下、光学活性 4 級アンモニウム塩を触媒として用いることにより、一般式 (3) ;

15 $R^3 L$ (3)

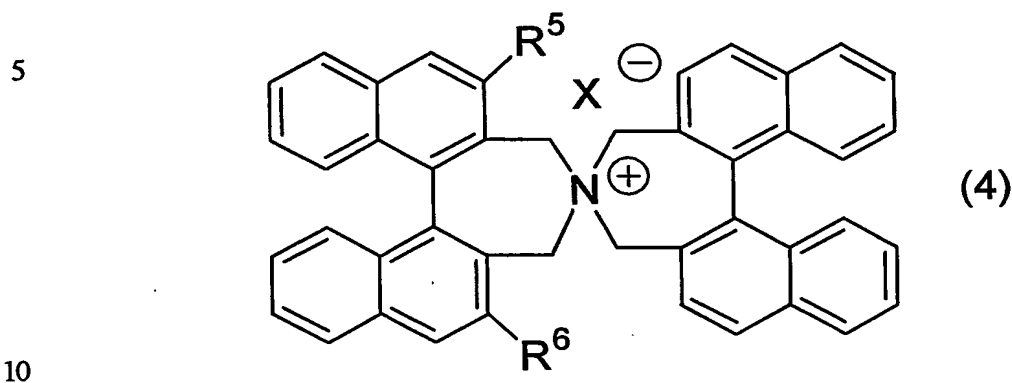
(式中、 R^3 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い
 20 $C_3 \sim C_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基または置換基を有していてもよい $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基を表し、 L は脱離基を表す) で表される化合物と反応させることを特徴とする、一般式 (1) ;



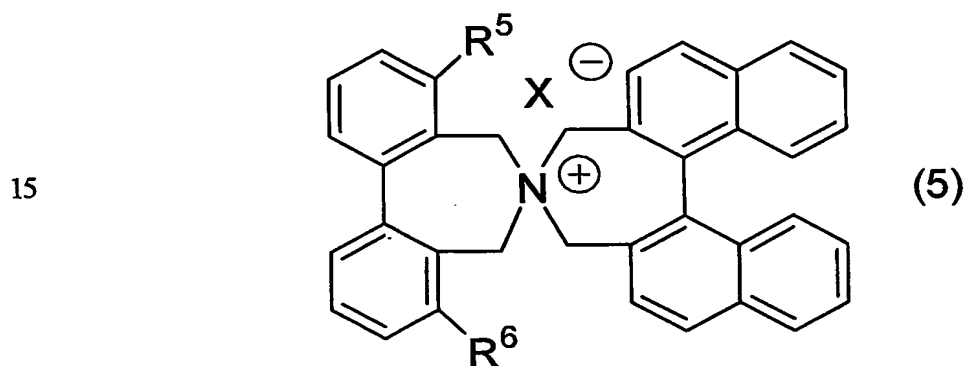
(式中、* は不斉炭素原子を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で

表される光学活性チアゾリン化合物の製造方法。

2. 光学活性 4 級アンモニウム塩が、一般式 (4) ;



あるいは一般式 (5) ;



(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立に、水素原子、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニル基、置換基を有していても良い $C_6 \sim C_{30}$ のアリール基、置換基を有していても良い $C_3 \sim C_{30}$ のヘテロアリール基、置換基を有していても良い $C_7 \sim C_{30}$ のアラルキル基、置換基を有していても良い $C_4 \sim C_{30}$ のヘテロアラルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $C_1 \sim C_{15}$ のアルカノイル基、または、芳香環上に置換基を有していても良い $C_7 \sim C_{30}$ のアロイル基を表し、 R^5 および R^6 は互いに同じまたは異なっても良い。Xはアンモニウムカチオンのカウンター

20

25

アニオンとなり得るヘテロ原子あるいは原子団を表す) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩である請求の範囲第 1 項記載の製造方法。

3. 反応終了後、前記式 (4) または (5) で表される光学活性な軸不斉 4 級アンモニウム塩を、吸着剤を充填したカラムクロマトグラフィーにより、反応混合物より分離・回収し、これを再利用することを特徴とする請求の範囲第 2 項記載の製造方法。

10 4. 前記式 (4) および (5) において R^5 、 R^6 が、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いナフチル基、置換基を有していても良いアントリル基、置換基を有していても良いフェナントリル基または置換基を有していても良いテルフェニル基である請求の範囲第 2 又は 3 項記載の製造方法。

15 5. 前記式 (4) および (5) において R^5 、 R^6 が同一の基である請求の範囲第 2 から 4 項のいずれかに記載の製造方法。

6. 前記式 (4) および (5) において X がハロゲン原子である請求の範囲第 2 から 5 項のいずれかに記載の製造方法。

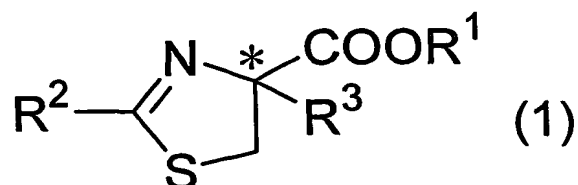
20 7. R^1 がメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基または t-ブチル基である請求の範囲第 1 から 6 項のいずれかに記載の製造方法。

25 8. R^2 が置換基を有していても良いフェニル基である請求の範囲第 1 から 7 項のいずれかに記載の製造方法。

9. R^3 がメチル基、エチル基、アリル基、プロパルギル基またはベンジル基である請求の範囲第 1 から 8 項のいずれかに記載の製造方法。

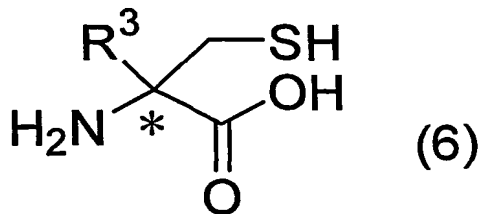
10. 前記式(3)においてLがハロゲン原子である請求の範囲第1から9項のいずれかに記載の製造方法。

11. 請求の範囲第1から10項のいずれかに記載の方法により得られた一般式(1)；



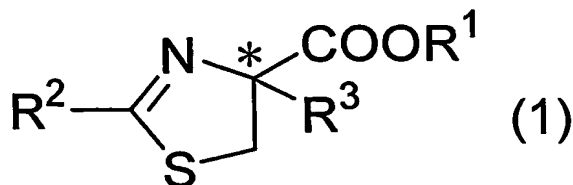
- 10 (式中、*は不斉炭素原子を表し、R¹は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₁₀のアルキル基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₁₀のアルキルシリル基を表し、R²は置換基を有していてもよいC₆～C₃₀のアリール基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₂₀のアルキル基を表し、R³は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₁～C₂₀のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₂～C₂₀のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₂～C₂₀のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良いC₃～C₂₀のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよいC₇～C₃₀のアラルキル基または置換基を有していてもよいC₄～C₃₀のヘテロアラルキル基を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物を加水分解することを特徴とする、一般式(6)；

25

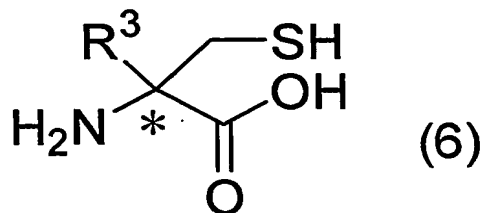


(式中、*、R³は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性α-置換システインまたはその塩の製造方法。

12. 一般式(1) ;



(式中、*は不斉炭素原子を表し、 R^1 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキルシリル基を表し、 R^2 は置換基を有していてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ のアリール基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルキル基を表し、 R^3 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_7 \sim \text{C}_{30}$ のアラルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_4 \sim \text{C}_{30}$ のヘテロアラルキル基を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物を加水分解することを特徴とする、一般式(6) ;

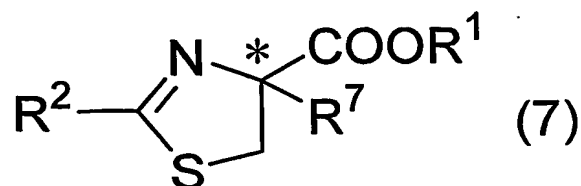


(式中、*、 R^3 は前記と同じ意味を表す) で表される光学活性 α -置換システインまたはその塩の製造方法。

13. 加水分解に酸を使用することを特徴とする請求の範囲第11又は12項に記載の製造方法。

14. 一般式 (7) ;

5



10

15

20

(式中、*は不斉炭素原子を表し、 R^1 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキル基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルキルシリル基を表し、 R^2 は置換基を有していてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{30}$ のアリール基、または、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルキル基を表し、 R^7 は直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルキル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルケニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ のアルキニル基、直鎖もしくは分岐または環を形成していても良く置換基を有していても良い $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ のアルコキシカルボニルアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_7 \sim \text{C}_{30}$ のアラルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_4 \sim \text{C}_{30}$ のヘテロアラルキル基を表す) で表される光学活性チアゾリン化合物。

25

15. R^1 がメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 sec -ブチル基または t -ブチル基である請求の範囲第14項記載の化合物。

16. R^2 が置換基を有していても良いフェニル基である請求の範囲第14項または15記載の化合物。

17. R^7 がエチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s

- e c-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、アリル基、2-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、プロパルギル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、ベンジル基、クロロベンジル基、
- 5 フルオロベンジル基、プロモベンジル基、ジクロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジプロモベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、3, 4-ジブトキシベンジル基、ナフチルメチル基またはインドリルメチル基である請求の範囲第14、15または16項に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12565

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D277/12, B01J31/02, 38/00, C07C321/04, 321/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D277/12, B01J31/02, 38/00, C07C321/04, 321/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-------------|---|------------------------|
| X Y A | EP 45281 A1 (CIBA-GEIGY AG.), 03 February, 1982 (03.02.82), & JP 57-58682 A & AU 7343981 A & CA 1172188 A & DK 335781 A & ES 8301476 A & GB 2085873 A & GR 74313 A & IL 63428 A & NZ 197840 A & PT 73439 A & US 4406905 A | 14-17 11-13 1-10 |
| X Y A | WO 00/12493 A1 (UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION INC.), 09 March, 2000 (09.03.00), & EP 1109795 A & CA 2342210 A & US 6083966 A & NO 20011003 A & CZ 20010711 A & BR 9913441 A & HU 103165 A & PL 346852 A & JP 2002-523500 A | 14-17 11-13 1-10 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
09 December, 2003 (09.12.03)Date of mailing of the international search report
24 December, 2003 (24.12.03)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/12565

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X,Y A | MULQUEEN, G.C. et al., "Synthesis of the Thiazoline-based Siderophore (S)-Desferrithiocin", Tetrahedron, Vol.49, No.24, pages 5359 to 5364, (1993), Scheme 1 | 11-13 1-10 |
| X,Y A | BERGERON, R.J. et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues", J.Med.Chem., 42, pages 2432 to 2440, (1999), Scheme 3 | 11-13 1-10 |
| P,X | EP 1302467 A2 (DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH. & Co. KG), 16 April, 2003 (16.04.03), & JP 2003-201284 A & US 2003/88105 A1 | 1,7-10,11-13 14-17 |
| X Y | ADAM, W. et al., "Direct α -Lithiation of 4,5-Dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylic Acids and Electrophilic Substitution", SYNTHESIS, (12), page 817-19, (1976), compound 5; refer to upper left of page 818, reaction chart | 14-17 1-10 |
| Y | EHRLER, J. et al., "Total Synthesis of Thianga zole", SYNLETT, (9), page 702-4, (1994); refer to the process from the compound 7 to the compound 8 | 1-10 |
| Y | OOI, T. et al., "Molecular Design of a C ₂ -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids", J.Am.Chem.Soc., 121, pages 6519 to 6520, (1999), Table 1 | 1-10 |
| Y | OKINO, T. et al., "Asymmetric Alkylation of tert-Butyl Glycinate Schiff Base with Chiral Quaternary Ammonium Salt under Micellar Conditions", ORGANIC LETTERS, Vol.3, No.10, page 1515-17, (2001) | 1-10 |
| Y | OOI, T. et al., "Evaluation of the Efficiency of the Chiral Quaternary Ammonium Salt β -Np-NAS-Br in the Organic-Aqueous Phase-Transfer Alkylation of a Protected Glycine Derivative", Adv.Synth. Catal., 344, No.3+4, pages 288 to 291, (2002 May), table 1 | 1-10 |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C 0 7 D 2 7 7 / 1 2, B 0 1 J 3 1 / 0 2, 3 8 / 0 0, C 0 7 C 3 2 1 / 0 4, 3 2 1 / 0 8

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C 0 7 D 2 7 7 / 1 2, B 0 1 J 3 1 / 0 2, 3 8 / 0 0, C 0 7 C 3 2 1 / 0 4, 3 2 1 / 0 8

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------------|
| X Y A | EP 45281 A1 (CIBA-GEIGY AG) 1982. 02. 03 & JP 57-58682 A & AU 7343981 A & CA 1172188 A & DK 335781 A & ES 8301476 A & GB 2085873 A & GR 74313 A & IL 63428 A & NZ 197840 A & PT 73439 A & US 4406905 A | 14-17 11-13 1-10 |
| X Y A | WO 00/12493 A1 (UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION INC.) 2000. 03. 09 & EP 1109795 A & CA 2342210 A & US 6083966 A & NO 20011003 A & CZ 20010711 A & BR 9913441 A & HU 103165 A & PL 346852 A & JP 2002-523500 A | 14-17 11-13 1-10 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 12. 03

国際調査報告の発送日

24. 12. 03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 C

8 5 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|-------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X, Y A | MULQUEEN, G. C., 他, "Synthesis of the Thiazoline-based Siderophore (S)-Desferrithiocin", Tetrahedron Vol. 49 No. 24 pp5359-5364 (1993) Scheme 1参照 | 11-13 1-10 |
| X, Y A | BERGERON, R. J., 他, "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues", J. Med. Chem 42 pp2432-2440 (1999) Scheme 3参照 | 11-13 1-10 |
| PX | EP 1302467 A2 (DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG) 2003. 04. 16 & JP 2003-201284 A & US 2003/88105 A1 | 1, 7-10, 11-13 14-17 |
| X Y | ADAM, W., 他, "Direct α -Lithiation of 4,5-Dihydro-1,3-thiazole-4-carboxylic Acids and Electrophilic Substitution", SYNTHESIS (12) pp817-19 (1976) 化合物 5、第 8 1 8 頁左上の反応チャート参照 | 14-17 1-10 |
| Y | EHRLER, J., 他, "Total Synthesis of Thiagazole", SYNLETT (9) pp702-4 (1994) 化合物 7 から化合物 8 への工程参照 | 1-10 |
| Y | OOI, T., 他, "Molecular Design of a C_2 -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids" J. Am. Chem. Soc. 121 pp6519-6520 (1999) Table 1参照 | 1-10 |
| Y | OKINO, T., 他, "Asymmetric Alkylation of tert-Butyl Glycinate Schiff Base with Chiral Quaternary Ammonium Salt under Micellar Conditions", ORGANIC LETTERS Vol. 3.No. 10 pp1515-17 (2001) | 1-10 |
| Y | OOI, T., 他, "Evaluation of the Efficiency of the Chiral Quaternary Ammonium Salt β -Np-NAS-Br in the Organic-Aqueous Phase-Transfer Alkylation of a Protected Glycine Derivative" Adv. Synth. Catal 344 No. 3+4 pp288-291 (2002 May) Table 1参照 | 1-10 |